

® BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

## <sup>®</sup> Offenl gungsschrift<sup>®</sup> DE 197 24 784 A 1

(i) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A 61 K 9/50** A 61 K 9/10

21) Aktenzeichen:

197 24 784.9

2 Anmeldetag:

5. 6.97

(43) Offenlegungstag:

10. 12. 98

(1) Anmelder:

Bodmeier, Roland, Prof. Dr., 14163 Berlin, DE

(4) Vertreter:

Schubert, K., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 14167 Berlin

② Erfinder:

gleich Anmelder

66 Entgegenhaltungen:

US

49 38 763

EP

5 39 751 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Verfahren zur in-situ Herstellung von Partikeln

1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft flüssige oder halbfeste Zubereitungen, die nach Einbringen in den Körper in-situ Partikel bilden und den Wirkstoff retardiert freisetzen.

Für die Behandlung bestimmter Krankheiten kann der Arzneistoff als Depotform parenteral appliziert werden. Dazu bieten sich neben klassischen Arzneiformen, wie z. B. öligen Suspensionen, moderne Arzneiformen auf der Basis biokompatibler Polymere an. Da die polymeren Träger fest 10 sind, werden diese in entsprechende Implantate oder Partikel verarbeitet und dann in den Körper durch Implantation oder Injektion eingebracht.

Zur Implantatherstellung wird der Arzneistoff mit dem Träger gemischt und dann in die gewünschte Implantatform 15 (Zylinder, Pellet, Film, Faser), z. B. durch Extrusion oder Verpressen bei erhöhten Temperaturen gebracht. Solche festen Implantate werden dann meist durch einen chirurgischen Eingriff oder durch Hohlnadeln mit großem Durchmesser in den Körper eingebracht.

Als Alternative zu Implantaten können arzneistoffhaltige Partikel, z. B. Mikropartikel verwendet werden. Suspensionen dieser Partikel können aus einer Spritze durch eine Injektionsnadel injiziert werden. Mikropartikel werden außerhalb des Körpers durch verschiedene Verfahren wie z. B. 25 "Solvent evaporation" -, organische Phasenseparation- oder Sprühtrocknungs-Verfahren hergestellt. In der zur Herstellung bioabbaubarer Mikropartikel häufig verwendeten Solvent-Evaporations-Methode wird z. B. ein Arzneistoff in einer Lösung eines bioabbaubaren Polymeren wie Polylaktid 30 in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel (z. B. Dichlormethan) gelöst oder dispergiert. Diese arzneistoffhaltige Polymerphase wird dann in eine äußere wäßrige Phase zur Bildung wirkstoffhaltiger Polymertröpfchen emulgiert. Die Mikropartikel werden nach Verdampfen des 35 Lösungsmittels durch Erhärtung des Polymeren erhalten und dann von der wäßrigen Phase abgetrennt und getrocknet.

Handelspräparate bioabbaubarer Mikropartikel (z. B. Decapeptyl, Enantone) bestehen aus einem Trockenpulver der 40 Mikropartikel und einem wäßrigen Suspensionsvehikel. Aufgrund der hydrolytischen Instabilität der bioabbaubaren Polymeren werden die Mikropartikel und das wäßrige Suspensionsvehikel getrennt, z. B. in Zweikammerspritzen oder in zwei Ampullen, aufbewahrt. Die Mikropartikel werden 45 dann unmittelbar vor der Anwendung in dem wäßrigen Suspensionvehikel suspendiert und dann injiziert.

Die Herstellung dieser Partikel-Präparate ist sehr aufwendig und muß unter sterilen oder aseptischen Bedingungen erfolgen. Weiterhin sind die meisten Mikroverkapselungsverfahren nur schwer oder gar nicht auf den Produktionsmaßstab zu übertragen. Die Produkteigenschaften sind abhängig von vielen Prozeß- und Formulierungsvariablen. Die Suspendierung der Mikropartikel in dem Suspensionsvehikel mit nachfolgender Injektion kann mit Schwierigkeiten 55 verbunden sein (z. B. Agglomeration, Mikropartikelrückstände in der Spritze, Verstopfen der Kanüle, etc.).

Um die Probleme von Implantaten und Mikropartikeln zu vermeiden, wurde eine Zubereitung bestehend aus einer arzneistoffhaltigen Polymerlösung entwickelt (US 4,938,763). 60 Diese Lösung wird in den Körper, z. B. intramuskulär oder subcutan injiziert und das Implantat bildet sich in-situ durch Ausfällen des Polymeren nach Lösungsmitteldiffusion in das umliegende Gewebe oder Eindiffundieren von Körperflüssigkeiten. Die Polymerlösung muß durch eine Nadel injizierbar sein, darf also nicht zu viskos sein. Der Polymergehalt der Polymerlösung ist damit in erster Linie durch die Viskosität und nicht durch die Löslichkeit des Polymeren li-

mitiert. Nachteile dieser Methode sind daher die Verwendung hoher Lösungsmittelanteile mit entsprechender Toxizität oder Verträglichkeitsproblemen, und, nach Injektion in

Weichgewebe, die etwas unkontrollierte Verhärtung des Po-5 lymeren mit nicht genau definierter Oberfläche des Implantats. Dies kann unter Umständen zu irreproduzierbaren Freisetzungsprofilen führen.

Aufgabe dieser Erfindung ist die Entwicklung einer Arzneiform, die einfach herzustellen ist und die Probleme, die
bei der Entwicklung und Anwendung von Mikropartikeln
und Implantaten auftreten, weitgehend vermeidet. In der
vorliegenden Erfindung werden biokompatible Partikel
nicht separat hergestellt und kurz vor der Anwendung suspendiert und in den Körper eingebracht oder ein Implantat
in-situ hergestellt, sondern die Partikel bilden sich in-situ
aus einer flüssigen oder halbfesten Zubereitung nach Einbringen in den Körper.

Dabei wird z. B. eine wirkstoffhaltige Dispersion einer Polymerlösung in einer zweiten, äußeren Phase (z. B. ein Öl) hergestellt und in den Körper eingebracht. Die Partikel bilden sich dann durch Verfestigung der inneren Trägerphase, z. B. durch Lösungsmitteldiffusion in die Umgebung oder Eindiffusion von Körperflüssigkeiten. Die Dispersion kann z. B. im Falle von bioabbaubaren Polymeren i.m. oder s.c. injiziert werden, im Falle peroraler Anwendung könnte die flüssige Dispersion in Weichgelatinekapseln abgefüllt werden. Im Kontakt mit Körperflüssigkeiten kann sich die innere Phase verfestigen und Partikel bilden. Der Sammelbegriff "Partikel" wird für Pellets, Mikro- und Nanopartikel verwendet. Partikel können auch aus Agglomeraten kleinerer Partikel bestehen.

Der Träger wird also in überwiegend flüssiger und nicht in fester Form in den Körper eingebracht. Die trägerhaltige innere Phase der Dispersion verfestigt sich dann im Körper, der Wirkstoff wird verzögert freigesetzt. Bei dieser Methode handelt es sich praktisch um die Herstellung einer Dispersion/Emulsion, die in den Körper eingebracht wird und es dadurch zu einer Verfestigung der inneren Phase kommt. Die aufwendige Herstellung von Mikropartikeln oder Implantaten und die Suspendierung der Partikel vor der Applikation entfällt.

Die Zubereitungen können durch dem Fachmann bekannte Verfahren aus der Trägerphase, der äußeren Phase und eventuell weiteren Hilfsstoffen hergestellt werden. Die Herstellung flüssiger oder halbfester Zubereitungen fällt in den Bereich klassischer pharmazeutisch-technologischer Verfahrenstechniken. Dispersionen mit kleinerer Teilchengröße (z. B. kolloidaler Teilchengrößenbereich) können z. B. durch Hochdruckhomogenisierung erhalten werden. Die Zubereitung kann auch erst kurz vor der Anwendung hergestellt werden. Die Trägerphase und die äußere Phase können in diesem Fall getrennt aufbewahrt werden.

Als Trägersubstanzen kommen vor allem wasserunlösliche Polymere synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Ursprunges in Frage. Dazu zählen Cellulosederivate (z. B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat. Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat), Acrylatderivate (z. B. Eudragite, Poly(methylmethacrylat)) und vor allem auch biokompatible und bioabbaubare Polymere wie Polyanhydride, Polyester, Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene und Polyacetale. Wichtig dabei sind Polyester wie Polylaktid, Polyglykolid, Polycaprolacton, Polyhydroxybutyrat- oder valerat. Es können auch Co- oder Terpolymere oder auch Kombinationen der Trägersubstanzen verwendet werden. Die maximal verwendbare Trägerkonzentration hängt dabei überwiegend von der Viskosität der Trägerphase und der Intensität des Dispergiergerätes ab. Obwohl die Trägerphase, z. B. zur pa-

2

renteralen Injektion, nicht ausreichend fließfähig ist, kann durch ihre erfindungsgemäße Einarbeitung in die äußere fließfähige Phase eine injizierbare Zubereitung erhalten werden. Es können daher im Vergleich zu injizierbaren Polymerlösungen wesentlich höher konzentrierte Polymerlösungen und damit weniger Lösungsmittel verwendet wer-

Bei wirkstoffhaltigen Zubereitungen kann der Wirkstoff in der Trägerphase gelöst und/oder dispergiert (supendiert oder emulgiert) vorliegen. Zu den Wirkstoffen zählen nie- 10 der- und höhermolekulare Arzneistoffe (z. B. auch Peptide, Proteine) zur human- und veterinärmedizinischen Anwendung und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmetischen und chemischen Industrie und anderen Industriezweigen genutzt werden. Ein 15 Teil des Wirkstoffes kann auch der äußeren Phase, z. B. zum Erzielen einer Initialdosis, beigegeben werden. Selbstverständlich können auch Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden.

Zu den Lösungsmitteln, in die das Trägermaterial einge- 20 arbeitet wird, gehören Wasser, Ethanol, Citratester (z. B. Triethylcitrat), Triacetin, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol, Aceton, Ethylacetat, Methylacetat, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-Pyrrolidon. Es können auch Lösungsmittelgemische verwendet werden, ausgewählt z.B. nach der Lösungsmittelqualität für das Polymer oder Mischbarkeit mit wäßrigen und öligen Phasen. Durch die Lösungsmittelauswahl kann z. B. die Mischbarkeit der Trägerflüssigkeit mit Körperflüssigkeiten, der äußeren Phase und die 30 Verfestigung der Trägerphase beeinflußt werden. Die Viskosität der Trägerphase kann durch den Träger (z. B. Molmasse, Konzentration etc.) und auch durch das Lösungsmittel beeinflußt werden.

Die zweite Phase der Zubereitung kann mit Wasser nicht, 35 zur Bildung der Dispersion einemulgiert. nur teilweise oder vollständig mischbar sein. Dazu gehören unter anderem natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse, wie z. B. Baumwollsaatöl, Sojaöl, Saffloröl, hydriertes Erdnußöl, Olivenöl, Rizinusöl, Triglyceridgemische (z. B. Miglyol), Silikonöl, Isopropyl- 40 myristat, Ethyloleat, Paraffine, Glycerol, Propylenglykol und Polyethylenglycol.

Der zweiten können viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Fettsäuresalze mehrwertiger Kationen, Polymere, Siliciumderivate oder höherschmelzende Lipide beigegeben werden. 45 Das Fließverhalten der äußeren Phase kann auch durch Zusätze verändert werden, z. B. könnte eine Phase gebildet werden, bei der es während der Injektion zur einer Verringerung und im Ruhestand zu einer Erhöhung der Viskosität kommt (thixotropes Fließverhalten).

Zur Herstellung der Dispersion können Stabilisatoren, wie z. B. Emulgatoren notwendig sein. Zu den Emulgatoren zählen u. a. Polyethylenglykolfettsäureester, -fettsäureether, -sorbitanfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Partialfettsäureester mehrwertiger Alkohole oder Zucker, Lecithine 55 und Poloxamere.

Eine erfindungsgemäße Zubereitung besteht z. B. durch Herstellung einer arzneistoffhaltigen Polymerlösung, die in eine äußere, z. B. eine Ölphase, dispergiert wird. Diese Zubereitung kann dann injiziert werden und die Partikel bilden 60 sich aus der inneren Phase, den arzneistoffhaltigen Polymertröpfchen, durch Verfestigung nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten. Der Verfestigungsgrad kann durch die Auswahl des Polymeren, des Lösungsmittels und der äußeren Phase beeinflußt werden.

Die Teilchengröße und Teilchengrößenverteilung der inneren Phase und damit auch indirekt der versestigten Partikel kann z. B. durch die Auswahl des Emulgators bzw. des Emulgatorkomplexes, die Art und Intensität des Emulgierverfahrens und die Viskosität der inneren und äußeren Phase beeinflußt werden.

Die Wirkstofffreisetzung kann unter anderem durch den Dispersitätsgrad, die Arzneistoffbeladung, das Polymer, die Polymerkonzentration, und die Molmasse des Polymeren beeinflußt werden. Ferner können auch Freigaberegulatoren, wie z. B. hydrophile oder lipophile Stoffe anorganischer, organischer oder polymerer Natur mit eingearbeitet

Die Zubereitungen können vor allem parenteral oder peroral aber auch in verschiedenen Körperöffnungen (z. B. rektal, vaginal oder peridontal) angewendet werden. Zur Herstellung der fertigen Darreichungsform können die Zubereitungen z. B. in eine Spritze oder in eine Ampulle oder, bei peroraler Anwendung, in eine Kapsel gefüllt werden.

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

## Beispiel 1

Poly(d,l-lactid) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) wird in Dimethylsulfoxid und PEG 400 und Tween 80 (3%, bezogen auf die innere Phase) gelöst. Aluminiumstearat (2%) wird in Erdnußöl unter Erwärmen eingearbeitet, anschließend wird die Temperatur gesenkt und Span 80 (3%) zugemischt. Diese Polymerphase wird in die zweite Phase zur Bildung einer Emulsion einemulgiert.

## Beispiel 2

Poly(d,1-lactid) (Resomer-203, Boehringer Ingelheim) wird in Triethylcitrat und Tween 80 (3%, bezogen auf die innere Phase) gelöst. Diese Polymerphase wird in Glycerol

## Patentansprüche

- 1. Verfahren zur in-situ Herstellung von Partikeln, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung einer flüssigen Trägerphase und einer zweiten Phase hergestellt wird und dieseMischung in einen lebenden Körper eingebracht wird und Partikel bildet.
- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase mit der zweiten Phase nicht oder nur teilweise mischbar ist und eine Dispersion bil-
- 3. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase die innere Phase dieser Dispersion ist und Partikel bildet.
- 4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung durch Hochdruckhomogenisierung hergestellt wird.
- 5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung unter Erwärmen hergestellt wird.
- 6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase kleiner als 200 µm ist. 7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der Trägerphase im kolloidalen Bereich liegt.
- 8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung kurz vor dem Einbringen in den Körper

aus der Trägerphase und der äußeren Phase hergestellt wird.

- 9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die äußere Phase getrennt aufbewahrt 5 werden.
- 10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die äußere Phase in einer Zweikammerspritze aufbewahrt werden.
- 11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerphase und die äußere Phase in Kontakt, aber in nicht oder nur teilweise dispergiertem Zustand aufbewahrt werden.
- 12. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger in der Trägerphase gelöst vorliegt.
- 13. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das 20 Trägermaterial ein wasserunlösliches Polymer ist.
- 14. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Cellulosederivat ist.
- 15. Verfahren nach einem oder mehreren der vorher- 25 gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Acrylatderivat ist.
- Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein biokompatibles oder ein bioabbau- 30 bares Polymer ist.
- 17. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Polylaktid oder ein Polylaktid-Glykolidcopolymer ist.
- 18. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel für den Träger ein organisches Lösungsmittel ist.
- 19. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche; dadurch gekennzeichnet, daß ein Lösungsmittelgemisch verwendet wird.
- 20. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist.
- 21. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase mit Wasser nicht oder nur teilweise mischbar ist.
- 22. Verfahren nach einem oder mehreren der vorher- 50 gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse enthält.
- 23. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die 55 zweite Phase mit Wasser mischbar ist.
- 24. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.
- Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung viskositätserhöhende Substanzen enthält.
   Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die
- Zubereitung thixotropes Fließverhalten zeigt.

  27. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Stabilisatoren enthält.

- 28. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Freigaberegulatoren enthält.
- 29. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zubereitung Wirkstoffe beigegeben werden.
- 30. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Trägerphase gelöst vorliegt.
- 31. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Trägerphase dispergiert (suspendiert oder emulgiert) vorliegt.
- 32. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff auch in der äußeren Phase vorliegt.
- 33. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Peptid- oder Proteinarzneistoff ist.
- 34. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
- 35. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur peroralen Anwendung.
- 36. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur peroralen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform in Form einer Kapsel ist.
- 37. Zubereitung hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur parenteralen Anwendung.
- 38. Partikel hergestellt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.



## PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/55100
A61K 9/00, 9/20	A1	(43) Internationales
		Veröffentlichungsdatum: 10. Dezember 1998 (10.12.98

PCT/DE98/01589 (21) Internationales Aktenzeichen:

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juni 1998 (05.06.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 24 784.9 5. Juni 1997 (05.06.97) DE 13. März 1998 (13.03.98) DE 198 11 951.8

(71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE).

(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen

(54) Title: MULTIPHASE SYSTEM

(54) Bezeichnung: MULTIPHASENSYSTEM

## (57) Abstract

The invention relates to a preparation, comprising a carrier phase and at least one further phase which cannot be mixed with the carrier phase or only partially mixed therewith, wherein the change in ambient conditions alters the viscosity of the carrier phase. The invention also relates to a method for the production thereof and to particles and implants containing said preparations. The inventive preparations can contain various active substances with a delayed release action.

## (57) Zusammenfassung

Beschrieben wird eine Zubereitung, umfassend eine Trägerphase und mindestens eine mit der Trägerphase nicht oder teilweise nicht mischbare weitere Phase, wobei sich bei der Veränderung der Umgebungsbedingungen die Viskosität der Trägerphase verändert sowie Verfahren zu deren Herstellung und diese Zubereitungen enthaltende Partikel und Implantate. Die Zubereitungen können verschiedenartige Wirkstoffe enthalten, welche retardiert freigesetzt werden.

# THIS PAGE BLANK (USPTO)